

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1958

THÈSE

N° 2

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Gilbert BOURCQ

Né le 13 Janvier 1931 à PARIS (11°)

Présentée et soutenue publiquement le 19.....

**A PROPOS DE QUELQUES FACTEURS
DE CROISSANCE**

récemment introduits en thérapeutique

14 OBSERVATIONS PERSONNELLES

Président : M. LELONG, Professeur

IMPRIMERIE BAUDELAIRE

1 ter, Rue Charles-Baudelaire

PARIS - XII°

1957

DOYEN HONORAIRE :

M. Baudouin

PROFESSEURS HONORAIRES :

M. Baudouin, Bénard (H.), Brocq (P.), Cadenat, Carnot, Chabrol, Champy, Chevassu, Debré (R.), Delbet, Donzelot, Gastinel, Guillain, Halphen, Harvier, Laroche (G.), Laubry, Lemaître, Lévy-Solal, Lhermitte, Lian, Loeper, Marion, Mathieu, Mocquot, Mondor, Mulon, Olivier (E.), Richet (Ch.), Sannié, Sézary, Tanon, Velter.

DOYEN

Léon BINET.

Membre de l'Institut

ASSESEUR

Jean VERNE.

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G.)
Anatomie pathologique	DELARUE (A.)
Bactériologie	FASQUELLE (R.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	JEAN-BERNARD
Chimie médicale	JAYLE (M.-F.)
	MENEGAUX
Cliniques chirurgicales	SICARD (A.)
	MOULONGUET (P.)
	QUENU (J.)
Clinique chirurgicale réparatrice et Orthopédique	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de cardiologie	MOUQUIN (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire	de GAUDART-D'ALLAINES
Clinique de chirurgie infantile et d'orthopédie	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire	MONOD (R.)
Clinique de la tuberculose	BERNARD (E.)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D.)
Clinique de puériculture	LELONG (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R.)
Clinique des maladies du sang	CHEVALLIER (P.)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T.)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J.)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P.)
	BARIETY (M.)
Cliniques médicales	JUSTIN-BESANÇON
	MOREAU (R.)
	DE GENNES (L.)
Clinique médicale d'hydro-climatologie thérapeutique	DEBRAY
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition	BOULIN (R.)
	LANTUEJOUL (P.)
Cliniques obstétricales	LACOMME (M.)
	VARANGOT
	RENARD
Clinique ophtalmologique	AUBIN (A.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	HAMBURGER
Clinique physio-pathologique des problèmes alimentaires	HEUYER (C.)
Clinique psychiatrique infantile	COSTE (F.)
Clinique rhumatologique et sociale	DECHAUME (M.)
Clinique stomatologique	SENEQUE (J.)
Clinique thérapeutique chirurgicale	LEMAIRE (A.)
Clinique thérapeutique médicale	FEY (B.)
Clinique urologique	GIROUD (A.)
Embryologie	LAMY (M.)
Génétique médicale	SOULIE
Histoire de la médecine et de la chirurgie	VERNE (J.)
Histologie	

Hygiène et clinique de la première enfance	MM.
Hygiène et médecine préventive	TURPIN
Médecine du Travail	JOANNON (C.)
Médecine légale	DESOILLE (H.)
Parasitologie et histoire naturelle médicale	PIEDELIEVRE (R.)
Pathologie chirurgicale	GALLIARD (H.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	LAVIER (G.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (chaire à titre personnel)	LENEGRE (J.)
Pathologie médicale	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie et thérapeutique générales	DECOURT
Pédiatrie sociale	GARCIN (J.)
Pharmacologie et matière médicale	MARIE (J.)
Physico-chimie médicale (Chaire à titre personnel)	HAZARD (R.)
Physiologie	DOGNON (A.)
Physique médicale	BINET (L.)
Radiologie médicale	STROHL (A.)
Technique chirurgicale	DESGREZ (H.)
Thérapeutique	PATEL
	N...

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES ET AGREGES

	MM.		MM.
Anatomie	DELMAS (A.), pr. s. ch. DEBEYRE (J.) OLIVIER () CABROL (C.)	Pathologie chirurgicale	LORTAT-JACOB (J.) OLIVIER (C.) POILLEUX (F.) VERNE (J.-M.) DUBOST MATHEY FLABEAU CAUCHOIX FAUREL BARCAT GERMAIN THOMERET
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARD (Mlle P.), pr. s. ch. BUSSEY (F.) GOUYGOU (Ch.)	Pathologie expérimentale	LÉPER (M.) MAURICE
Bactériologie	NEVOT (A.) CHRISTOL (D.)		
Biochimie médicale	ETTORI (J.), pr. s. ch. N... N...		
Biologie médicale	BOURLIERE (F.)		BOUDIN (G.) CASTAIGNE (P.) CONTE (M.) DOMART (A.) LAMOTTE (M.) LAROCHE (Cl.) MILLIEZ (P.) PEQUIGNOT (H.) PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (St.) TURIAF (J.) BRICAIRE ROYER BRISAUD DEROT BOUVIER MACREZ WOLFROMM
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (F.)		
Embryologie	TUCHMANN		
Histologie	N... N... N...	Pathologie médicale	POLONOVSKY (Cl.) JOSEPH (R.) MOZZIGONACCI (P.)
Hydrologie	CORNET		CHEYMOL (J.), pr. s. ch. LEVY (Mlle J.), pr. s. ch. BARJON (D.), pr. s. ch. PARROT (J.), pr. s. ch. DEJOURS (P.) DJOURNO (A.), pr. s. ch. GOUGEROT (L.) KREIS (B.) PICHOT MICHAUX (Z.) DELBARRE
Hygiène	BOYER (J.), pr. s. ch. DEPARIS (M.), pr. s. ch.		CHAPUT (Mme A.) CERNEA (P.) CHASSAGNE KUSS (R.)
Maladies infectieuses	BASTIN DEROBERT (L.), pr. s. ch.		
Médecine légale et du travail	GAULTIER (M.) HADENGUE (A.) ALBAHARY		
Neurochirurgie	DAVID (M.)		
Neurologie	LHERMITTE		
Obstétrique	GRASSET (J.) LEPAGE (F.) MERGER (R.) MORIN (P.) RAVINA (J.) ROBEY (M.) LE LORIER		
Ophtalmologie	DESIGNES (P.) BREGAT		
Orthopédie	JUDET (R.) AUBRY (M.)		
Oto-rhino-laryngologie	MADURO (R.)		
Parasitologie	CHABAUD (A.) N...		
Pathologie chirurgicale	ABOULKER (P.) BAUMANN (J.) GOSSET (J.) LAURENCE (G.)		

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
Clinique chirurgicale	AMELINE (A.)	Clinique médicale	HAGUENAU (M.), pr. s. ch.
	HUGUIER (J.)		KOURILSKY (R.)
	LEGER (L.)		MARCHAL (G.)
	PADOVANI (P.)		
	ROUX (M.)		
	RUDLER (J.-C.)	Clinique obstétricale	ECALLE (G.)
			MAYER (M.)
Clinique médicale	BROUET (G.)	Clinique ophtalmologique	OFFRET (G.)
	N...		
	DREYFUS (Gilbert)	Clinique urologique	COUVELAIRE (R.)

Secrétaire général de la Faculté M. MOREL (J.)
Secrétaire Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur, chargé de la direction	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Mlle GOICHON
Bibliothécaires	{ Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)

*A Monsieur le Docteur Mercié, Médecin du
Service de Pédiatrie de l'Hôpital de Fontainebleau.*

A mes Parents.

A ma Grand'Mère.

A ma Sœur.

A Mademoiselle Jacqueline Barthélémy.

A tous mes Amis.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A PROPOS DE QUELQUES
FACTEURS DE CROISSANCE
RÉCEMMENT INTRODUIITS
EN THÉRAPEUTIQUE

14 OBSERVATIONS PERSONNELLES

INTRODUCTION

Nous nous proposons d'étudier trois nouveaux venus dans la liste des facteurs de croissance :

- La Lysine, du groupe des acides aminés indispensables.
- Le Sorbitol, du groupe des glucides de structure.
- La Vitamine B12.

Avant d'entreprendre l'étude de ces substances en tant que facteurs de croissance, nous allons rapidement voir quels sont les agents médicamenteux ou alimentaires qui sont actuellement utilisés pour stimuler la croissance tant pondérale que staturale.

A) *Certaines vitamines.*

1° *La Vitamine A* est habituellement considérée comme facteur de croissance. En effet, l'expérience sur le jeune rat montre qu'un régime complet mais dépourvu de vitamine A ou de carotène stoppe la croissance de l'animal, puis qu'apparaît un état cachectique avec atteinte oculaire. (Notons cependant que, chez l'enfant, la carence en Vitamine A fait apparaître d'abord des troubles oculaires qui ne sont précédés par aucun trouble de la nutrition (FOURT et WOLF).

2° *La Vitamine B2* joue un rôle important dans la croissance en permettant l'utilisation nutritive des hydrates de carbone, la quantité en vitamine B2 nécessaire à l'organisme étant d'autant plus grande que le régime est plus riche en glucides.

3° *La Vitamine D* intervenant dans le métabolisme phospho-calci-que apparaît comme une vitamine indispensable à une croissance normale et une nutrition correcte.

Toutefois, la croissance et la calcification de l'os ne sauraient être ramenées au simple problème de la Vitamine D.

On sait que des rachitismes florides peuvent apparaître chez des enfants correctement soumis à une vitaminothérapie D préventive. Cela n'est pas pour surprendre si l'on veut bien considérer qu'il existe d'autres facteurs de croissance osseuse, en particulier ceux qui ont été mis en évidence par FOURNIER, (14 à 19).

4° *La Vitamine C* agent indispensable des phénomènes d'oxydo-réduction a pu être étiquetée facteur de croissance.

Mais M. MOURIQUAND insiste beaucoup sur le fait que la privation exclusive de la Vitamine C n'arrête pas la croissance, à condition que le régime alimentaire soit équilibré par ailleurs, et que la maladie de Barlow peut apparaître de manière assez brusque chez un nourrisson de poids normal ou même exagéré pour son âge.

B) *Certaines substances alimentaires de haute valeur nutritive ou facilement assimilables.*

1° *Origine végétale* : germe de blé stabilisé, préparation phosphorée extraite des semences végétales, le maïs qui, après dégradation par des diastases, agit par ses acides aminés et ses phospho-amino-lipides.

2° *Origine animale* : les protéolysats qui apportent à l'organisme les acides aminés essentiels (mais une intolérance apparaît ou se confirme souvent au cours de l'administration de ces préparations). Des travaux récents ont montré que l'appétit, et l'anorexie, peuvent être influencés par le taux sanguin de divers acides aminés. Quoique ces recherches en soient encore à leur début et n'aient été réalisées que pour un groupe limité d'acides aminés, elles seraient susceptibles d'ouvrir un nouveau chapitre de la physiopathologie de l'appétit. D'ores et déjà elles permettent d'entrevoir par quel mécanisme l'administration de certains acides aminés comme la lysine, favorise la croissance en supprimant l'anorexie (1). Cet acide aminé, en particulier, augmente les sécrétions gastriques (2).

C) Les facteurs favorisant l'anabolisme.

Il s'agit de produits de nature variée. On peut citer :

1° *La rauwolfia serpentina* et la réserpine : en effet, au cours du traitement de l'hypertension ou d'affections psychiatriques par ce produit on a remarqué, d'une façon presque constante, une action nette sur l'appétit des malades et une prise de poids par voie de conséquence.

2° Certains antibiotiques.

— La streptomycine, la pénicilline, l'auroéomycine, exercent une action d'anabolisme protidique dont le mécanisme est assez mal connu ; s'agit-il d'une action métabolique directe sur les cellules ou bien d'une modification de la flore intestinale avec destruction de certains germes qui utilisent la Vitamine B12 ?

— L'isoniazide semble avoir un effet assez net sur l'appétit, ceci indépendamment de son action contre la tuberculose.

3° Les hormones.

— L'hormone somatotrope hypophysaire qui stimule la croissance de façon sensible chez l'animal, mais qui, chez l'homme, n'a pas d'action aussi indiscutable et n'est encore utilisée que dans des cas bien déterminés.

— Les androgènes ont été également utilisés pour leurs propriétés anabolisantes et l'un d'eux, l'androstanolone est intéressant à ce point de vue, ayant une grande action anabolisante, sans rétention hydrique et sans action virilisante.

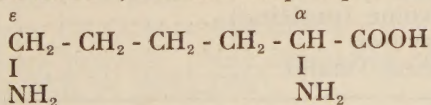
— La gonadotrophine chorionique a une action sur les retards de développement avec hypotrophie pondérale, en agissant sur le tissu interstitiel du testicule.

Après cette brève revue des agents thérapeutiques qui peuvent être utilisés seuls ou associés dans les retards de croissance, nous allons aborder maintenant l'étude de trois autres facteurs de croissance qui ont donné lieu à une série d'expérimentations sur l'état nutritionnel de jeunes enfants, âgés de quelques jours à plusieurs mois : La Lysine. — Le Sorbitol. — La Vitamine B12.

LES FACTEURS DE CROISSANCE NOUVELLEMENT UTILISÉS

LYSINE

La LYSINE ($C_6H_{14}O_2N_2$) est l'acide α , ϵ -diaminocaproïque



Définition.

La LYSINE, aminoacide indispensable pour l'homme et pour l'animal, se trouve dans tous les protides naturels, mais en quantité plus importante dans le règne animal que dans le règne végétal :

SOURCES NATURELLES DE LYSINE

Gélatine	4 ± 1,5
Collagène	3,5 ± 1,5
Fibrine	8,5 ± 1
Hémoglobine	8,5 ± 1
Sérum-globulines	8,5 ± 0,5 (parfois baisse jusqu'à 6).
Sérums-albumines	11 ± 1,5
Plasma et sérum de chien	8,5 ± 1
Protéines du cerveau	6 ± 1
Protéines de l'œuf	5,5 ± 2
Pain	2,8
Céréales	de 0,9 à 3,4
Farine de blé	1,9
Germe de blé	4 à 6
Poudre de sang	6,2 à 7,7
Poudre de luzerne	4,2
Gluten	2
Poudre de poisson	8,8
Poudre de lin	2,5
Poudre de foie	6
Poudre de soja	5,4
Farine de viande	5 à 6
Kératines	de 1,4 à 4,5
Protéines de foie de bœuf	5,1
Protéines de foie humain	6,7
Cytochrome C	24,4
Caséine et fromage	de 5,8 à 9,6 (moyenne 6 à 7)
Lactalbumine	8,7 à 11,2
Muscle de bœuf	7,5 à 10
Porc	8,7
Lapin	9,6
Poulet	8 à 10
Chair de poisson	6 à 15
Saumon	6 à 9
Haddock	6 à 9,5
Hareng	8
Algues	de 0 à 5
Bactéries	de 3,2 à 7,9
Maïs	de 1 à 2,9
Gluten de maïs	de 0,8 à 1,5
Gliadine (blé et sarrasin)	de 0 à 1,2
Riz (protéine)	de 2,9 à 4,2
Epinards (protéine)	5,2
Pois (protéine)	2 à 5
Arachide (protéine)	1,5 à 6 (moyenne 3)
Soja (protéine)	de 3,8 à 6,7
Avoine (protéine)	de 0,6 à 3,6
Levures	de 5,1 à 7,1
Zéine (maïs)	0

Elle est d'habitude classée dans le groupe des bases hexoniques avec deux autres acides basiques diaminés qui l'accompagnent : l'arginine et l'histidine. Découverte par DRECHSEL en 1889 dans les produits d'hydrolyse de la caséine, elle a été par la suite isolée de nombreux protides (DRECHSEL, KOSSEL et KUTSCHER).

Constitution.

La LYSINE contient dans sa molécule deux groupes aminés en position alpha et epsilon qui lui confèrent son caractère basique. A l'encontre du groupe alpha-aminé, le groupe epsilon-aminé reste libre dans les molécules protidiques et fait partie de leur azote aminé directement titrable.

Propriétés physiques et chimiques.

La L (+) LYSINE naturelle cristallise sous forme de fines aiguilles ou de lamelles hexagonales. Elle se décompose à 224-225°, (alpha) $20 = + 14,6^\circ$. Très alcaline, elle se carbonate facilement à D Elle est soluble dans l'alcool et très soluble dans l'eau.

La LYSINE donne naissance à de nombreux complexes et dérivés parmi lesquels les plus connus sont : le monochlorhydrate et le dichlorhydrate, le picrate, le phosphotungstate, le nitrilate, les monobenzoyl-lysines et la dibenzoyl-lysine, les complexes d'argent, de mercure, d'or, de platine, etc... Certains ont été utilisés pour son isolement et son identification dans les hydrolysats protidiques (DRECHSEL, KOSSEL et KUTSCHER).

La LYSINE est habituellement utilisée en thérapeutique sous forme de monochlorhydrate anhydre. Celle-ci, préparée par synthèse, correspond à la forme racémique DL. C'est une poudre blanche, micro-cristalline, inodore, à saveur légèrement saline, très soluble dans l'eau, légèrement soluble dans le méthanol, très peu soluble dans l'éthanol anhydre et insoluble dans l'éther.

Identification et dosage.

a) Identification.

- 1° Par réduction du réactif phénolique de FOLIN (modification de KIBRICK).
- 2° Par l'acide DL-lysérique (N N' - dibenzoyl - DL - LYSINE) obtenu par réaction de la DL - LYSINE avec le chlorure de benzoyle en présence de lessive de soude ; cristallise en paillettes, peu solubles dans l'eau froide et l'éther, solubles dans l'alcool et l'acétone, P. F. 145-146°.

b) Dosage.

- La pureté du produit peut se vérifier :
 - 1) par dosage de l'azote et du chlore ;
 - 2) par sa transformation en picrate.
- Dans les mélanges d'acides aminés naturels (hydrolysats protidiques) ou synthétiques, la LYSINE se dose :
 - a) par voie microbiologique (BLOCK et BOLLING) ;
 - b) par voie colorimétrique précédée d'une séparation chromatographique (BLOCK et BOLLING).

Propriétés biologiques.

Le caractère d'acide indispensable à la croissance et à l'entretien a été reconnu à la LYSINE dès 1914 par OSBORNE et MENDEL travaillant sur le rat.

Son rôle dans le métabolisme protidique a fait l'objet de nombreux travaux qui ont permis de classer définitivement la LYSINE parmi les acides essentiels à l'homme (ROSE et coll.).

La LYSINE présente la particularité de n'être remplaçable par aucun de ses analogues, comme les acides alpha-hydroxy et alpha-cétoniques correspondants. Cette propriété qu'elle partage avec la thréonine est due à ce qu'une fois désaminée dans l'organisme, elle ne peut plus se reconstituer par transamination.

— La LYSINE est indispensable à l'entretien et à la croissance.

— Elle favorise l'anabolisme azoté.

— Elle exerce une action hémostatique, augmentant le taux de l'hémoglobine et celui des hématies.

Chez l'homme, la carence en LYSINE se traduit par les symptômes habituels de la déficience en acides essentiels : équilibre azoté négatif, arrêt de la croissance, inappétence, céphalées, sensation de fatigue extrême, nervosité augmentée.

Utilisation diététique.

La notion de la déficience des céréales en LYSINE est étroitement liée aux travaux sur les acides indispensables. En effet, OSBORNE et MENDEL ont trouvé que les protides des céréales (blé, orge, maïs) devaient être supplémentés par certains acides, notamment par la LYSINE qui est le « facteur limitant » (acide essentiel dont la déficience est la plus marquée dans l'aliment considéré et qui par voie de conséquence limite sa valeur alimentaire) de toutes les céréales (MITCHELL et BLOCK) (3).

Le tableau suivant donne, à titre d'exemple, les teneurs en LYSINE des principales céréales et de leurs dérivés, comparativement à celles de l'œuf entier et des laits de femme et de vache (le taux normal de LYSINE pour un aliment bien équilibré doit être de 7 % de sa teneur en protides).

TENEUR EN LYSINE DES PROTIDES DE CEREALES

Produit		LYSINE %	Perte entraînée par la préparation %
Blé	entier	2,7	
	farine	1,9	30
	expansé (*)	0,9	66
Maïs	entier	2,0	
	grillé	1,0	50
Riz	entier	3,2	
	expansé (*)	1,4	56
Avoine	entière	3,3	
	expansée (*)	2,2	33
Lait de femme		7,2	
Lait de vache		7,5	
Œuf entier		7,0	

(*) « Céréales pour breakfast » obtenues par cuisson sous pression à 200°, détente brusque pour provoquer l'expansion des grains et séchage jusqu'à une teneur en eau de 2 %.

Ainsi qu'on le voit, le taux de LYSINE qui est déjà normalement faible dans les céréales, base de la nourriture de l'humanité, diminue encore par suite des divers traitements qu'on leur fait subir pour les rendre comestibles :

— La simple transformation du blé en farine réduit le taux de LYSINE.

— Les traitements thermiques énergiques (cuisson au four, autoclavage prolongé, expansion, etc...), appliqués aux céréales sous forme de graines ou de farine pour en varier la présentation, réduisent leur valeur protidique (JACQUOT et coll. (4), SURE) et leur teneur apparente en LYSINE.

On attribue cette diminution de la valeur protidique à une destruction ou à une inactivation biologique partielle de la LYSINE. L'inactivation serait due à la réaction dite de MAILLARD (brunissement se produisant sous l'action de la chaleur entre les groupes aminés libres des protides, surtout le groupe epsilon-aminé de la LYSINE, et les groupes aldéhydes des glucides présents). La LYSINE deviendrait ainsi inaccessible aux sucs digestifs (BLOCK et coll.). En effet, le monochlorhydrate de DL-LYSINE autoclavé seul pendant 4 heures à 120° conserve son efficacité biologique, tandis que, traité dans les mêmes conditions en présence de glucose, il devient inactif (STEVENS et Mc GINNIS).

Les isomères de la LYSINE sont inégalement sensibles à l'action de la chaleur en présence de glucides : la forme racémique l'est moins que l'isomère L (ROSENBERG et ROHDENBURG), ce qui fait que l'on a intérêt à se servir de la DL-LYSINE synthétique pour la supplémentation des produits alimentaires.

L'addition de petites quantités de DL-LYSINE (0,2 à 0,5 %) aux céréales fait au moins doubler leur valeur protidique (BLOCK ; BLOCK et coll. ; ROSENBERG et ROHDENBURG ; ROSENBERG et coll. ; LIGHT et FREY ; SURE).

De même, certains auteurs ont insisté sur le fait que certains laits industriels étaient carencés en LYSINE à la suite de la réaction de MAILLARD qui se produit sous l'influence du sucre de lait (MAURON) (5). On remarquera, à cette occasion, que de la même façon cette combinaison chimique bloque certaines quantités du lactose dont les travaux de FOURNIER ont montré le rôle capital pour l'ossification des jeunes sujets.

UTILISATION THÉRAPEUTIQUE

Si la pratique de cette supplémentation systématique en LYSINE des aliments destinés aux sujets normaux a soulevé des critiques, pour la plus grande part justifiées (MAILLARD), l'emploi thérapeutique de cet acide aminé essentiel, sous contrôle médical, à des doses calculées en fonction des travaux des nutritionnistes, donne des résultats très intéressants.

C'est principalement ALBANESE qui dans une série de publications (6-7-8), a mis en évidence les heureux effets de la LYSINE sur la croissance. En effet, il a montré avec ses collaborateurs que le développement des enfants était amélioré d'une façon réelle par

l'addition au régime de petites quantités de LYSINE. Celle-ci n'a pas seulement amélioré la croissance mais a aussi augmenté le taux de l'hémoglobine et celui des protéines du plasma. Fréquemment, ces modifications biologiques ont été de pair avec un retour ou un accroissement de l'appétit.

Ces auteurs ont remarqué que les besoins des enfants en LYSINE sont deux fois ceux des jeunes adultes normaux. Or, des analyses chimiques ont révélé que les formules des aliments habituels, contenant en proportion convenable des protéines, des vitamines et des minéraux, étaient pourtant loin d'apporter la quantité idéale de LYSINE.

Leurs études ont été faites sur 15 enfants âgés de 1 à 27 mois, pendant des périodes variant entre 9 et 21 semaines. Les enfants étaient nourris avec des formules « standard » de lait frais ou en poudre et des aliments supplémentaires en accord avec les pratiques pédiatriques courantes. La teneur en vitamines et minéraux du régime était égale ou plus élevée même que les taux généralement recommandés. Un supplément en LYSINE était ajouté à l'alimentation pendant 3 à 4 semaines, au milieu de la période d'observation de chaque enfant. A titre de comparaison, un second groupe de 9 enfants recevait un régime identique mais sans addition de LYSINE.

Le résultat montra que des 15 enfants, 5 eurent leur poids et leur bilan azoté améliorés de façon significative par l'addition de LYSINE au régime.

4 nourrissons sur 15 n'ont pas présenté d'amélioration notable par cette thérapeutique, mais la croissance de ces nourrissons était déjà au-dessus de la moyenne.

Les 6 enfants restants n'ont pas présenté de gain de poids spectaculaire pendant la période de l'administration supplémentaire de LYSINE mais on a pu observer des changements biochimiques significatifs et nets.

Les analyses d'urines ont révélé qu'une quantité plus grande d'azote avait été retenue par rapport à celle notée avant l'addition de LYSINE, ce qui indique une amélioration de leur assimilation azotée. On a également trouvé que leur protidémie avait augmenté pendant ce temps.

Dans chacun de ces cas, avant toute étude de l'effet des suppléments de LYSINE, l'amélioration de la nutrition avait été tentée en augmentant la teneur en protéines du régime. Chez beaucoup d'enfants, ceci réalisa un gain passager de poids et une amélioration de l'équilibre azoté, bientôt suivis par des diminutions plus importantes encore tant de l'appétit que du poids corporel.

D'autre part, venant à l'appui des résultats obtenus en clinique par ALBANESE, des travaux expérimentaux ont montré que la LYSINE intervient dans des mécanismes fondamentaux de la croissance comme l'hématopoïèse et l'ostéogenèse. C'est ainsi que la participation de la LYSINE à la synthèse des protoporphyrines et de l'hémoglobine a été mise en évidence par ALTMAN (9) ainsi que par TISHKOFF et coll. Inversement, une carence en LYSINE provoque une anémie avec diminution du taux de l'hémoglobine (GILLESPIE) (10). De même, cette carence provoque un abaissement du nombre des chondroblastes et une diminution de la calcification (HARRIS) (11).

Par contre, l'administration de LYSINE est capable de doubler le taux de fixation osseuse du calcium marqué (calcium 45). Cette action sur l'absorption du calcium est plus forte que celle de tous les autres acides aminés (WASSERMAN) (12-13).

Enfin, la LYSINE participant à un taux élevé à la composition des protides du lait de femme et se trouvant en quantité importante dans la lactoglobuline, son emploi paraît indiqué tant chez les futures mères que chez les femmes qui allaitent.

On a également étendu aux vieillards le bénéfice d'une supplémentation du régime en LYSINE. De bons résultats ont été obtenus sur leur état nutritionnel, probablement grâce à une compensation de leur défaut d'assimilation des protéines.

GLUCIDES DE STRUCTURE

L'importance du rôle que jouent certains glucides dans l'ossification a été mise en évidence en grande partie grâce aux travaux de Paul FOURNIER (14-19).

Cet auteur a lui-même d'ailleurs créé ce terme de « glucides de structure » qui provient du fait que, parmi tous les glucides actifs à l'égard de l'ossification, les premiers essayés : galactose, xylose, arabinose, sont des constituants des membranes végétales. Cette notion entièrement nouvelle de deux catégories de glucides, les uns à utilisation énergétique, les autres à utilisation plastique, est basée sur les faits suivants :

Pendant l'allaitement, le squelette des mammifères subit une déminéralisation, une « décalcification », que l'administration de calcium se montre incapable de prévenir et qui, de ce fait, a été longtemps considérée comme physiologique, normale et inévitable.

Or, ELLINGER, DUCKWORTH et leurs collaborateurs ont démontré que chez la rate allaitante l'atteinte du squelette correspond à un élargissement notable du canal médullaire des os longs.

FOURNIER vérifie donc que la lactation a pour effet de faire perdre aux os 20 % du poids total de leurs constituants et, ayant dosé les matières minérales, il constate que le pourcentage de perte de celles-ci dans les os est le même, soit 20 %. D'où cette conclusion : l'os se résorbe en partie mais après la période de lactation il possède toujours la même composition que l'os initial puisqu'à une diminution du poids total correspond une perte proportionnelle d'éléments minéraux.

Moyennes des poids des os longs de rates ayant allaité ou non, au régime ordinaire ou lacté.
(D'après P. FOURNIER, H. SUSBIELLE et A. BOURDEAU, J. de Physiologie, 1953, 45, 655).

Par comparaison avec le poids des os des témoins (lot T), les os des rates allaitantes au régime ordinaire (lot I) ont perdu près de 20 % de leur poids, tandis que les os des rates au régime lacté (lot II) n'ont pratiquement pas cédé de poids.

Lots	Poids des os (en mg)				
	Régime	Fémurs	Tibias	Humérus	Totaux
T (témoins non allaitants).	Ordinaire	609	456	306	1.371
I (rates allaitantes)	Ordinaire	495	494	246	1.135
II (rates allaitantes)	Lacté	594	442	293	1.329

Il y a donc en réalité résorption de l'os et non pas, à proprement parler, déminéralisation. Si l'administration de calcium se montre impuissante sur ce trouble, c'est que le calcium ne joue peut-être pas en physiologie osseuse le rôle primordial qui lui a été attribué jusqu'ici. Ne convient-il pas de se préoccuper du constituant protidique de l'os ? Ne peut-on imaginer que le métabolisme des protides de l'os est troublé du fait de la lactation ?

La trame protéique tendant à disparaître, il est facile de comprendre que son imprégnation minérale diminue dans les mêmes proportions (P. FOURNIER, C. R. Acad. Sc. 1954, 238, 270).

Lactose. — Il doit donc être possible d'empêcher chez la femelle allaitante la résorption d'une partie de la substance osseuse. FOURNIER pense aussitôt à l'administration de lait qui depuis si longtemps est recommandée par les Pédiatres aux femmes qui allaitent.

Des expériences sur des rates sont mises en route dès la naissance des petits. Les rates sont réparties en deux lots : Les femelles allaitantes du premier lot reçoivent un régime ordinaire à base de farine de blé, de caséine et de beurre, tandis que les femelles allaitantes du second lot ont un régime à base de lait. Mais les deux régimes ont été constitués de telle sorte qu'ils présentent la même composition centésimale, c'est-à-dire les mêmes teneurs en principes énergétiques, minéraux et vitaminiques ; seule diffère la nature des aliments qui les composent.

Après vingt jours d'allaitement, les expériences montrent que les os des femelles allaitantes, recevant le régime ordinaire, sont profondément affectés, tandis que le squelette des rates allaitantes nourries au lait n'a pas subi d'altération. La comparaison des deux régimes utilisés conduit l'auteur à imaginer que la résorption osseuse est due à l'absence dans un régime ordinaire de l'un des constituants essentiels du lait.

Or, si ces régimes contiennent tous deux de la caséine et du beurre, un seul, le régime lacté, contient du lactose ou sucre de lait (12 %). L'autre, le régime ordinaire ne renferme pas ce glucide mais

uniquement de l'amidon. Grâce à de nouvelles expériences, FOURNIER ne tarde pas à montrer que c'est bien au lactose seul que doit être rapporté l'effet protecteur du lait vis-à-vis de la femelle allaitante (P. FOURNIER, C. R. Acad. Sc. 1954, 238, 509). Bien plus, introduit dans le régime d'animaux en croissance, le lactose augmente la vitesse de développement du squelette, favorisant ainsi l'utilisation du calcium alimentaire (P. FOURNIER, C. R. Acad. Sc. 1954, 239, 304 et 718).

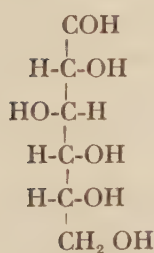
Un premier groupe de glucides s'est révélé très peu actif vis-à-vis de l'utilisation du calcium ; c'est celui des glucides physiologiquement bien connus : amidon, maltose, saccharose, glucose, lévulose, glucides spécifiquement énergétiques.

Un second groupe de glucides se montre, au contraire, très actif vis-à-vis de l'ossification ; il comprend : le lactose, le galactose, les D- et L-xyloses, les D- et L-arabinoses.

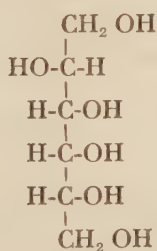
Curieusement, la plupart de ces glucides sont aussi des constituants structuraux des membranes végétales puisque, condensés sous forme de galactanes, de xylanes et d'arabanes, ils participent abondamment à la constitution des celluloses, des hémicelluloses et des matières pectiques (P. FOURNIER C. R. Acad. Sc. 1954, 239, 304 et 718).

Bien plus, il est prouvé que ces glucides de structure interviennent dans l'ossification métabolique, puisque l'un d'eux, le L-xylose, produit de synthèse doué d'une forte activité ostéogène, ne subit pas de fermentation au contact de la flore intestinale (P. FOURNIER C. R. Acad. Sc. 1955, 240, 115). Des expériences montrent ensuite qu'un grand nombre de dérivés des glucides possèdent également l'activité ostéogène, en particulier les dérivés alcooliques : sorbitol, dulcitol, et mannitol ; ou dérivés acides, comme l'acide gluconique.

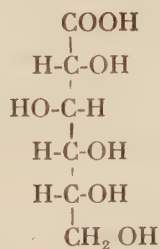
Le glucose et les dérivés alcool et acide de sa fonction aldéhyde.



glucose



sorbitol



acide gluconique

L'observation de la constitution de l'osséine, conduisent à l'hypothèse selon laquelle les glucides de structure seraient les précurseurs du glyocolle, acide aminé dont l'osséine renferme une très forte proportion de 25 %. Tous ces travaux conduisent à une interprétation nouvelle du mécanisme de la physiologie osseuse, selon laquelle, en définitive, la fixation du calcium est subordonnée à l'utilisation par l'orga-

nisme de principes organiques dont certains glucides, comme le lactose, se révèlent très actifs à cet égard.

Sorbitol.

Parmi les différents corps dont l'activité a été mise en évidence par FOURNIER, le sorbitol, hexalcool correspondant au glucose par hydrogénation de sa fonction réductrice, semble particulièrement intéressant. En effet, la plupart des auteurs sont d'accord pour écrire que le sorbitol ne jouit pas des mêmes propriétés physiologiques que le glucose.

A. ROCHE et A. RAYBAUD ne décèlent, après administration de sorbitol « per os », nulle formation de glycogène hépatique par le cobaye à jeun, aucune élévation du quotient respiratoire chez l'homme ni aucune amélioration de l'état du lapin insulínisé.

Pour BLATHERWICK et collaborateurs, la capacité du sorbitol de donner, de la même façon, du glycogène est indécélable après un temps de jeûne plus prolongé.

Mais il existe des différences inexplicables dans des expériences réalisées sur le Singe Rhesus, une solution de sorbitol cristallisé se révélant active sur la glycogéno-formation alors qu'un sirop de sorbitol ne l'est pas.

Par contre, le sorbitol possède des propriétés voisines de celles du glucose dans certaines circonstances : soit après administration par voie parentérale, soit sous l'influence de la phloridzine ou d'un jeûne prolongé qui a pour effet de diminuer considérablement les réserves glucidiques de l'organisme.

Ainsi, le Sorbitol administré par voie digestive peut être utilisé pour la plus grande part en tant que glucide de structure et, en effet, son action sur l'ossification, jugée d'après son effet sur l'utilisation du calcium, est significative.

Celle-ci a été mise en évidence par FOURNIER de la façon suivante :

Des rats albinos de 50 g. sont répartis en lots de 6 animaux. Les rats du lot I reçoivent à volonté un régime témoin dont la composition est la suivante :

— amidon 81,5, caséine 4, huile d'arachide 8, levure sèche 3, mélange salin 3, O₂ Ti 0,5.

Le régime des autres lots ne diffère du précédent que par la substitution, à une proportion égale d'amidon, de 6 % de l'un des corps suivants : glucose (lot II), sorbitol (lot III), mannose (lot IV), mannitol (lot V).

Après trois jours d'administration des régimes, les animaux sont placés individuellement dans des dispositifs qui permettent la récolte séparée des urines et des fèces. Le dosage du calcium dans les régimes, dans les urines et les fèces fournit, pour chaque lot, les quantités journalières moyennes de calcium ingéré et éliminé par les fèces et les urines. On en déduit les poids journaliers moyens de calcium absorbé et retenu, ainsi que le coefficient d'utilisation du calcium, rapport de la quantité retenue à la quantité ingérée. Ces chiffres sont groupés dans le tableau ci-dessous :

Influence du mannitol et du sorbitol sur l'utilisation du calcium

Lot	Régime					Coef- ficient d'utili- sation en % a
		a ingéré	b absorbé	c urinaire	d retenu (b-c)	
I	Témoin (amidon)	48,2	8,9	0,2	8,7	18
II	glucose	45,4	9,1	0,35	8,75	19,2
III	sorbitol	46,2	16,9	1,2	15,7	34
IV	mannose	45,8	16,4	1,3	15,1	33
V	mannitol	43,2	16,6	1,1	15,5	35,8

Leur examen montre que les animaux dont le régime contient, comme source glucidique, l'amidon seul ou associé au glucose, n'utilisent qu'en faible proportion le calcium de leur régime, soit moins de 20 %. Par contre, l'introduction d'une faible proportion de sorbitol, de mannose ou de mannitol, améliore fortement et dans une mesure très semblable ce coefficient d'utilisation calcique, qui s'élève alors à environ 35 %.

Le sorbitol est donc capable de doubler pratiquement le coefficient d'utilisation du calcium alimentaire. Enfin, l'urine journalière des animaux ne contient jamais de sorbitol, ce qui contribue à montrer que cet hexalcool est bien utilisé.

Les travaux de FOURNIER ont été confirmés par WASSERMAN et ses collaborateurs qui, utilisant aux U.S.A. la technique des éléments marqués, ont pu confirmer le rôle capital que joue le lactose dans l'absorption du calcium (12-13).

En effet, leur attention, comme celle d'autres auteurs (McCANCE, DESIKACHAR et SUBRAHMANYAN, FRANDSEN) avait été attirée par le fait que l'utilisation du calcium et la minéralisation des os étaient très inférieures lorsque le régime protéique était pauvre qualitativement ou quantitativement.

Ils avaient remarqué, ainsi que BAVETTA et HAGGAR, que l'utilisation du calcium est insuffisante lorsque le régime est déficient en un ou plusieurs acides aminés essentiels.

Ceci les a donc amenés à étudier la quantité de calcium radioactif fixé sur les fémurs de rats albinos sous l'influence des aminoacides essentiels ou non, et de certains autres composés comme le lactose. Les résultats obtenus avec les acides aminés essentiels sont représentés dans le tableau ci-dessous.

Effet des aminoacides essentiels sur l'accumulation du calcium 45 et du strontium 60 dans les fémurs de rat.

Traitement	Ca 45	Sr 69	Augmentation moyenne en Ca 45 et Sr 69	Ca 45/Sr 69 dans le fémur
	% des quantités fixées dans les fémurs	% des quantités fixées dans les fémurs	% par rapport au contrôle	
Contrôle	4,6 $\pm$ 0,2	2,8 $\pm$ 0,1	100	1,63
L-Lysine ...	8,0 $\pm$ 0,4	5,4 $\pm$ 0,4	182	1,48
L-Arginine ..	7,4 $\pm$ 0,3		176	1,33
L-Tryptopha- ne	7,3 $\pm$ 0,4	4,5 $\pm$ 0,4	159	1,62
L-Leucine ..	6,6 $\pm$ 0,2	4,0 $\pm$ 0,3	142	1,62
L-Histidine .	6,3 $\pm$ 0,2	3,3 $\pm$ 0,1	126	1,89
L-Méthionine	6,0 $\pm$ 0,3	3,1 $\pm$ 0,2	119	1,96
L-Isoleucine .	5,3 $\pm$ 0,2	3,1 $\pm$ 0,3	112	1,70
L-Valine	5,4 $\pm$ 0,2	2,9 $\pm$ 0,1	110	1,84
L-Thréonine	5,1 $\pm$ 0,2	2,9 $\pm$ 0,2	107	1,78
L-Phénylala- nine	5,3 $\pm$ 0,2	2,8 $\pm$ 0,2	105	1,91

On note que la lysine est la plus active pour augmenter la radio-activité des os puisque cet amino-acide double en particulier le taux du calcium 45. Par contre, les résultats obtenus sous l'influence du lactose sont supérieurs aux effets produits par la lysine comme on peut le voir dans le table au ci-dessous.

Comparaison de la fixation du calcium 45 et du strontium 69 dans les fémurs de rat obtenue sous l'influence d'amino-acides et de diverses substances.

Traitement	Ca 45	Sr 69	Augmentaion moyenne en Ca 45 et Sr 69	Ca 45/Sr 69 dans le fémur
	% des quantités fixées dans les fémurs	% des quantités fixées dans les fémurs	% par rapport au contrôle	
Contrôle	3,2 $\pm$ 0,3	2,0 $\pm$ 0,2	100	1,63
Lactose	7,5 $\pm$ 0,3	5,3 $\pm$ 0,2	252	1,43
L-Lysine ...	6,2 $\pm$ 0,3	4,1 $\pm$ 0,3	201	1,53
L-Arginine ..	5,8 $\pm$ 0,3	4,0 $\pm$ 0,3	193	1,46
L-Leucine ..	4,5 $\pm$ 0,3	3,0 $\pm$ 0,2	146	1,51
Gluconate de sodium ...	5,0 $\pm$ 0,2	2,7 $\pm$ 0,2	146	1,86
Lactate de so- dium	4,1 $\pm$ 0,1	2,7 $\pm$ 0,1	130	1,52
Mélange de vitamine B	3,2 $\pm$ 0,2	2,0 $\pm$ 0,2	100	1,66
Citrate de so- dium	3,3 $\pm$ 0,4	1,7 $\pm$ 0,2	94	1,95

En effet, le contenu en radio-isotopes du fémur est multiplié sous son influence par environ 2,5.

Il est à noter que tant la lysine que le lactose se sont montrés beaucoup plus intéressants sous ce rapport que le gluconate, le lactate et le citrate, très largement utilisés en thérapeutique lorsque l'on désire réaliser une calcithérapie intensive.

D'autre part, les auteurs observèrent que la D-Lysine était aussi active que la L-Lysine pour provoquer l'absorption des sels minéraux. Donc l'action de cet acide aminé dans ce domaine n'est pas sous l'influence de sa stéréo-spécificité.

Autres propriétés du Sorbitol.

Enfin, signalons que l'on a récemment attiré l'attention sur les propriétés cholécystokinétiques du Sorbitol administré par voie digestive à doses moyennes (5 à 15 grammes).

Ces propriétés, mises en évidence par les Radiologistes désireux de remplacer le classique repas de Boyden, sont actuellement utilisées comme thérapeutique hépato-vésiculaire avec des résultats, semble-t-il, intéressants.

VITAMINES B12

Etat naturel — Extraction — Caractères.

La Vitamine B12 est largement répandue dans la nature, notamment au sein des matières alimentaires d'origine animale.

Elle est particulièrement riche dans deux sources d'où elle a été extraite :

a) *Le foie*, où elle a été découverte en 1948 à la fois par les chercheurs des Sociétés MERCK aux U.S.A. et GLAXO en Angleterre.

b) Les cultures de *Streptomyces griseus*, *aureofaciens*, *Fradiæ*, etc...

C'est de ces sources qu'elle est uniquement retirée industriellement.

C'est un sous-produit de la fabrication des antibiotiques.

Caractères. La Vitamine B12 est présentée sous forme de belles aiguilles rhomboédriques, solubles dans l'eau et l'alcool, insolubles dans les solvants organiques. Le produit fixe facilement l'eau de l'atmosphère jusqu'au taux de 12 %.

Physiquement, le produit est caractérisé par :

— les spectres d'absorption dans l'infra-rouge et l'ultra-violet, le pouvoir rotatoire.

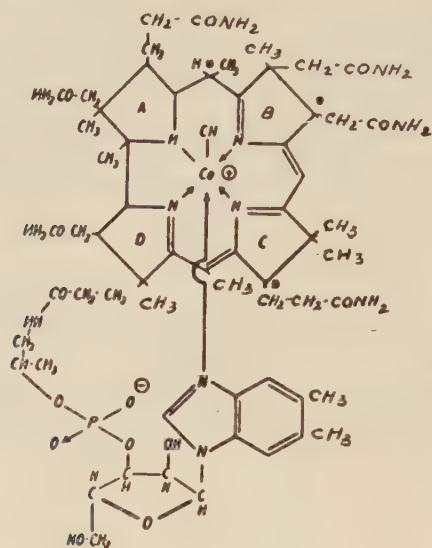
Formule : $C_{61}H_{89}O_{13}N_{14}P Co$

Poids moléculaire compris entre 1.490 et 1.750.

Constitution.

La constitution de la Vitamine B12 n'est connue que depuis quelques mois.

Elle est représentée par le schéma suivant :



— un noyau central camphre tétrapyrrolique polysubstitué entourant un atome de Co.

— un groupement CN fortement lié au cobalt.

— un groupement du type nucléotide lié au Co et rattaché au noyau central par un reste amino-propanol.

On y distingue :

....

— du Cobalt, existant au taux exceptionnel de 3,5 % du poids de la Vitamine.

— un groupe 5,6-diméthylbenziminazole.

— de l'aminopropanol, séparé après hydrolyse par chromatographie sur papier donnant par oxydation l'alpha-aminé.

— un ribofuranoside.

— des radicaux phosphoriques ester.

— un groupement chromophore dans lequel est engagé le Cobalt par valence de coordination.

— un groupement cyané, lié à l'atome de Cobalt.

Cette description est complétée par la structure reproduite plus haut.

Titration de la Vitamine B12.

a) Lorsque la Vitamine B12 est pure, c'est-à-dire lorsqu'elle doit être titrée dans des préparations ne contenant que ce seul principe, les méthodes physiques sont employées :

— Par spectrophotométrie.

b) Il existe des méthodes moins sûres qui dosent la B12 dans des mélanges complexes par voie physique, et par voie chimique. Celles-ci offrent moins de sécurité que la méthode bactériologique.

c) *Méthode bactériologique* — cette méthode consiste essentiellement à évaluer, dans des conditions déterminées, la croissance d'un micro-organisme : le *Lactobacillus Leichmanii* 4797 ou 213 ou l'*Escherichia coli*.

d) Certains auteurs, surtout dans une optique de recherches, ont évalué la B12 après séparation par *Chromatographie sur papier*, découpages des taches, élution sélective des éléments et titrage des éluats.

Cette méthode est moins sûre que le titrage bactériologique.

e) *Essai physiologique*.

Des préparations ont été titrées par leurs effets biologiques sur l'homme et sur l'animal.

En particulier la pharmacopée américaine continue à doser l'efficacité des préparations orales sur le biernérien d'après l'intensité de la crise réticulocytaire. Cette orientation ne se développe pas actuellement car la méthode bactériologique indiquée plus haut conduit à des résultats beaucoup plus sûrs.

Fonctions biochimiques de la Vitamine B12

Elles sont rattachées à 3 points principaux :

1° Formation et transport de groupes méthyliques.

2° Synthèse des nucléoprotéides.

3° Synthèse de l'hémoglobine.

1° *Formation et transport de groupes méthyliques.*

Il a été trouvé que la Vitamine B12 *en liaison* avec l'acide folinique, forme active de l'acide folique, assure des fonctions de méthylation et notamment des biosynthèses :

— de méthionine à partir d'homocystéine.

— de thymine à partir de l'uracile.

2° *Synthèse des nucléoprotéides.*

L'expérience montre que lorsqu'il y a carence en vitamine B12, les cellules ne se multiplient plus et ce point est très important car il est lié à l'action de la B12 sur l'anémie. CASTLE en 1953 a démontré que, sans vitamine B12, les cellules ne peuvent se diviser ni se reproduire. Elles deviennent trop volumineuses, en particulier dans la moelle osseuse. Il s'y manifeste les aspects caractéristiques de l'anémie pernicieuse et les jeunes érythrocytes ne s'y trouvent plus qu'en nombre restreint. On observe une leucopénie, des granulocytes géants, une thrombocytopénie. Tous ces phénomènes sont réversibles par le traitement à la Vitamine B12.

Ce fait a laissé supposer qu'il y avait une répercussion du métabolisme de la vitamine B12 sur celui des acides nucléiques et de longues recherches (Shive), ont montré que la vitamine B12 paraît indispensable à la synthèse des désoxyribosides.

3° Synthèse de l'hémoglobine.

Ce point est très important car il est étroitement lié à l'action de la vitamine B12 sur l'anémie.

BENARD et CAJDOS ont étudié le rôle de la B12 dans la formation de la protoporphyrine hémoglobinique. On sait, en effet, qu'un précurseur de la synthèse de l'hémoglobine est une protoporphyrine. Or, BENARD et CAJDOS ont démontré qu'une carence en Vitamine B12 ralentissait la synthèse de la protoporphyrine hémoglobinique, tandis que le fer s'accumulait dans le sérum.

Carences en Vitamines B12

Deux sortes de carences vitaminiques sont distinguées :

1° Carence d'apport.

2° Carence de résorption.

1° *Carence d'apport.*

Cette carence peut provenir d'une teneur insuffisante de la ration alimentaire, ce qui se produit lorsque la ration comporte surtout des produits végétaux et ne contient pas de viande — ou bien d'une insuffisance de la synthèse bactérienne intestinale, en particulier lors des traitements antibiotiques.

2° *Carence de résorption.*

Cette question se rattache aux anciennes théories de CASTLE (20) qui, dès 1927, notait qu'il fallait à la fois un facteur extrinsèque alimentaire et un facteur intrinsèque stomacal pour permettre la genèse du principe anti-pernicieux résorbé et stocké dans le foie. Actuellement il semble que la B12 joue le rôle du facteur extrinsèque ; en effet, la B12 est active par voie parentérale et inactive « per os » aux doses moyennes *chez le biermérien*.

Utilisation Thérapeutique de la Vitamine B12

1° *Toxicité.*

La toxicité de la vitamine B12 est très faible : 50 mg. injectés à une souris par Levin (Pharm. J., 1955, 175, 159-160) n'ont pas provoqué d'incident : il n'a été remarqué qu'une coloration très rouge des yeux. Cependant, cette dose était 150.000 fois supérieure à la dose humaine massive de 1.000 gammas.

2° *Posologie.*

Le besoin normal quotidien est de l'ordre du gamma.

Pour les besoins thérapeutiques, il est nécessaire d'administrer des doses plus importantes.

Deux moyens sont utilisés :

a) la voie parentérale (intramusculaire), bien qu'elle conduise à une élimination urinaire rapide.

A partir de 50 gammas, il y a 50 % non absorbé.

Pour 200 gammas, il y a 70 % non absorbé.

Pour 500 gammas, il y a 95 à 98 % non absorbé.

b) la voie orale.

— à doses faibles, l'efficacité n'est assurée qu'en présence du facteur intrinsèque. Mais celui-ci ne manque que dans certains cas très particuliers comme l'anémie de Biermer.

— A doses massives, l'absorption s'effectuerait par diffusion à travers la muqueuse.

Les indications thérapeutiques de la Vitamine B12.

Elles sont nombreuses et variées.

L'anémie de Biermer est évidemment l'indication de choix de la Vitamine B12.

Mais en dehors de l'anémie de Biermer, on emploie la Vitamine B12 :

— Dans les autres anémies.

Anémies hypochromes ferriprives (B 12 associée au fer).

Anémies hypochromes compliquant une infection ou une tumeur ou encore d'origine nutritionnelle.

— Dans les neuropathies.

— syndromes neuro-anémiques.

— complications nerveuses de l'alcolisme chronique.

— neuropathies périphériques.

— Dans les troubles hépatiques divers, la B 12 ayant une action lipotrope.

Enfin, la Vitamine B12 a une action anabolique générale qui la fait considérer comme facteur de croissance et on se rappelle que parmi les fonctions biochimiques de la B 12 dans l'organisme, figure sa participation à la synthèse des nucléoprotéines nécessaires à la multiplication cellulaire.

Il fallait prouver la possibilité de stimuler la croissance par la Vitamine B12.

On a d'abord essayé chez l'animal et effectivement la B12 a trouvé un intérêt zootechnique évident dans l'élevage des veaux, des jeunes porcs et des poussins.

On a ensuite essayé de juger la Vitamine B12 en tant que facteur de croissance sur le plan humain et une étude de JOLLIFFE (21) a été faite sur des enfants qui étaient sous-alimentés, donc de poids insuffisant. Les enfants âgés de 7 à 11 ans ont été divisés en 2 groupes, nourris de la même manière, mais les enfants du premier groupe ont reçu, par voie orale, 20 microgrammes de B12 tous les jours pendant 7 mois, tandis que les enfants du deuxième groupe servaient de contrôle.

Les résultats ont montré que les enfants traités à la B12 ont marqué un accroissement réel de leur poids contrairement aux enfants non traités ; les résultats coïncident avec ceux de nombreux auteurs (25-26). D'autre part, G. BIDAULT (22) a traité systématiquement des nourrissons et des enfants hypotrophiques par 50 gammas de B 12 chaque jour, prise par voie buccale, pendant des périodes allant de 6 à 12 mois et il a constaté que le retard pondéral cédait progressivement pour disparaître après 6 mois environ et que le retard pondéral était comblé en 3 à 5 mois.

De même, l'étude statistique de CHOW (23) est particulièrement démonstrative. L'administration quotidienne « per os » de 10 à 25 gammas de Vitamine B 12 à des enfants déficients, atteints d'affections chroniques diverses, âgés de 6 mois à 12 ans, entraîne une augmentation de poids double de celle d'un groupe témoin.

D'autre part, des enfants normaux, entre 18 mois et 4 ans, recevant chaque jour 25 gamma de Vitamine B12, ont un gain de poids nettement supérieur à celui des sujets témoins.

CAEN (24) a également attiré l'attention dans sa thèse sur les bons résultats thérapeutiques obtenus dans les retards de croissance avec la Vitamine B 12, seule ou associée à d'autres facteurs.

RÉSULTATS PERSONNELS

Conditions d'expérimentation.

Pour expérimenter ces trois facteurs de croissance nous avons choisi de les utiliser en association, comptant en obtenir une action synergique puisque leur action est en grande partie complémentaire.

En effet, si la lysine est un facteur de croissance générale, elle n'en agit pas moins avec une certaine prédilection sur le développement osseux et le développement globulaire. De même, la vitamine B12, facteur essentiel de maturation des globules rouges, n'en est pas moins un stimulant précieux de la multiplication cellulaire des autres tissus.

Nous avons trouvé commode d'employer un sirop de lysine qui, sous forme facilement acceptée par les enfants, contient environ 300 mg. de DL lysine (monochlorhydrate) par cuillerée à café, une même quantité de cette préparation contenant également 15 gammas de B12 et 1 g. de Sorbitol ; celle-ci nous a été aimablement fournie par les Laboratoires EGIC (**).

Nous avons retenu pour cette expérimentation deux catégories d'enfants : d'une part des enfants hospitalisés dans le service, d'autre part des enfants amenés à la consultation de Prévention Maternelle et Infantile.

Parmi les enfants hospitalisés nous avons éliminé les observations intéressant des enfants qui recevaient des traitements importants nécessités par une maladie en cours, donc des enfants dont l'état nutritionnel s'améliorait sous l'influence directe du traitement. Par contre, nous avons retenu les observations de ceux dont le mauvais état nutritionnel n'était plus conditionné par une affection pathologique précise ; il s'agissait d'enfants convalescents qui ne parvenaient pas à récupérer assez rapidement un poids satisfaisant.

La lysine, le sorbitol et la vitamine B 12, en association, étaient donnés en traitement unique, dans la majorité des cas, et les résultats obtenus pouvaient donc être interprétés sans qu'interviennent d'autres facteurs d'amélioration.

Quant aux enfants amenés à la consultation de Prévention Maternelle et Infantile, il s'agissait d'enfants en général exempts d'affection pathologique et nous avons retenu quelques observations de ceux dont le mauvais état nutritionnel ou l'appétit insuffisant justifiaient l'essai du sirop de LYSINE B12.

Pour mettre en évidence les modifications de leur croissance pondérale sous l'influence de la thérapeutique, nous avons tracé simultanément leur courbe de poids et celle correspondant à la

(**) A noter que cette préparation contient également 1 % d'Inositol, vitamine du groupe B. sucre alcool qui se comporte comme un facteur lipotrope et un glucide de structure.

croissance normale d'un enfant du même âge, cette dernière étant définie selon les moyennes généralement admises.

La posologie était la suivante : un nourrisson d'un poids inférieur à 5 kg recevait 1/2 cuillerée à café 2 fois par jour et un nourrisson d'un poids supérieur à 5 kg recevait 1/2 cuillerée à café 3 à 4 fois par jour.

Le sirop était donné soit mélangé au contenu du biberon, soit dans un peu d'eau.

Le régime alimentaire était évidemment adapté au mieux à l'âge de l'enfant et comprenait :

- de 1 à 2 mois : 6 biberons de 110-120.
- à 3 mois : 5 biberons de 120 + une bouillie.
- à 4 mois : 4 biberons de 130 + deux bouillies.
- à 4 mois et 1/2 : 3 biberons de 170 + deux bouillies.
- à 5 mois : 3 biberons de 180 + une bouillie + une soupe.
- à 5 mois 1/2 : 3 biberons de 180 + une bouillie + une purée.
- à 6 mois : 3 biberons de 180 + une bouillie + une purée avec jus de viande ou un peu de jaune d'œuf + un fruit.
- à 6 mois 1/2 : 4 repas avec passage progressif à une alimentation variée.

Les résultats de l'administration de sirop de Lysine-Sorbitol-B 12 étaient essentiellement suivis grâce à trois éléments :

- la courbe pondérale ;
 - la reprise de l'appétit ;
 - l'aspect général de l'enfant.
-

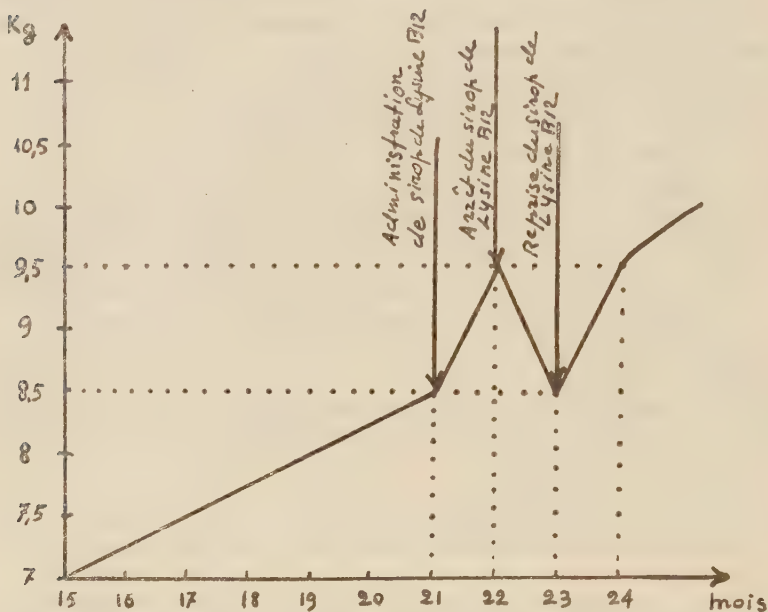
QUELQUES OBSERVATIONS PERSONNELLES

OBSERVATION 1

Gérard A..., né le 24 avril 1955

Entre dans le service le 25 mai 1955 à l'âge de 1 mois.

Poids à l'entrée : 2 kg 800.



Il s'agit d'un enfant atteint d'extrophie vésicale qu'on hospitalise pour permettre d'assurer les soins que nécessite sa malformation et qui ne sont pas possibles dans son milieu familial.

Malgré l'hospitalisation on observe de nombreux épisodes pathologiques : prolapsus anal récidivant lors des toilettes douloureuses, infections multiples (urinaires, cutanées, rhino-pharyngées, pulmonaires...).

L'élevage s'avère bien difficile, l'enfant est hypotrophique, le teint pâle, les yeux cernés, l'appétit très capricieux.

En fin janvier, l'enfant commence à marcher, malgré l'absence du pubis, aidé en cela par des massages et la kinésithérapie. Il pèse 8.400 kg et est âgé de 21 mois. On essaye alors de favoriser sa croissance et d'améliorer son état général par le Sirop de Lysine B12 en vue d'un transfert à l'hôpital Saint-Vincent-de-Paul à Paris où il doit être opéré, dans un premier temps, de son extrophie. Dans le mois de février 1957 pendant lequel on lui donne 2 cuillerées à café de Sirop de Lysine B12 chaque jour, il prend 1.000 g. et pèse 9.500 kg le 5 mars (notons que l'enfant a eu la rougeole dans la deuxième semaine de février).

Il part à l'hôpital de St-Vincent-de-Paul le 7-3-57 et revient le 28-3-57 ; on ne l'a pas opéré mais il a subi divers examens en vue de l'intervention qui a été remise à une date ultérieure. Il a perdu 1 kg en 3 semaines (9.500 kg le 5 mars et 8.580 kg le 28 mars).

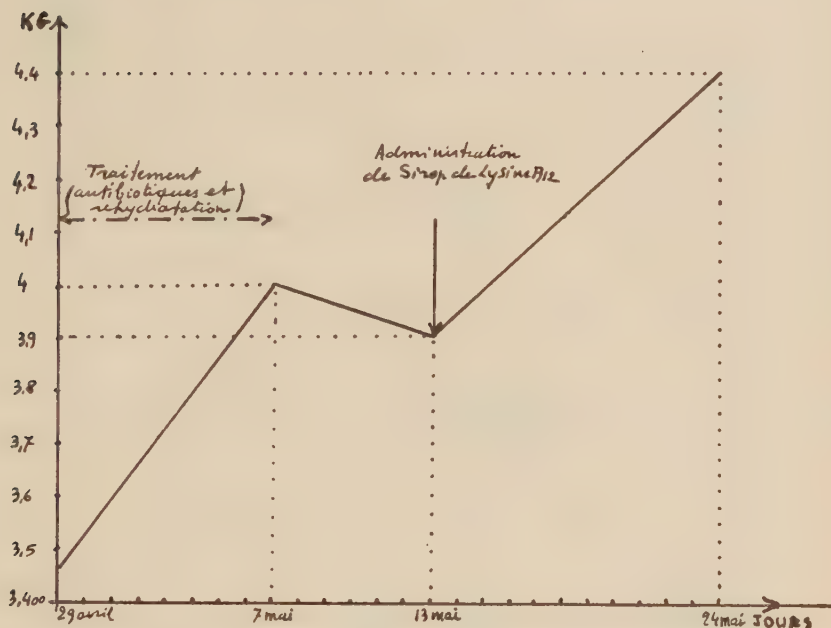
Dès son retour on s'empresse de reprendre le Sirop de Lysine B12. Le 12-4-57 il pèse à nouveau 9.530 kg ayant repris 1 kg en 15 jours.

OBSERVATION 2

Michel B., né le 24 février 1957.

Entre dans le service le 29 avril 1957 à l'âge de 2 mois.

Poids à l'entrée : 3,460 kg.



Ce nourrisson entre dans le service pour toxicose qui nécessite dès l'arrivée une perfusion intra-veineuse.

Grâce au traitement antibiotique et à la réhydratation l'état général s'améliore rapidement et le 7-5-57 tout traitement est arrêté ; l'enfant pèse alors 3,990 kg.

Mais du 7-5-57 au 13-5-57 la courbe de poids devient horizontale et mieux fléchit légèrement alors que l'alimentation a été ramenée à la normale depuis quelques jours avant cette période.

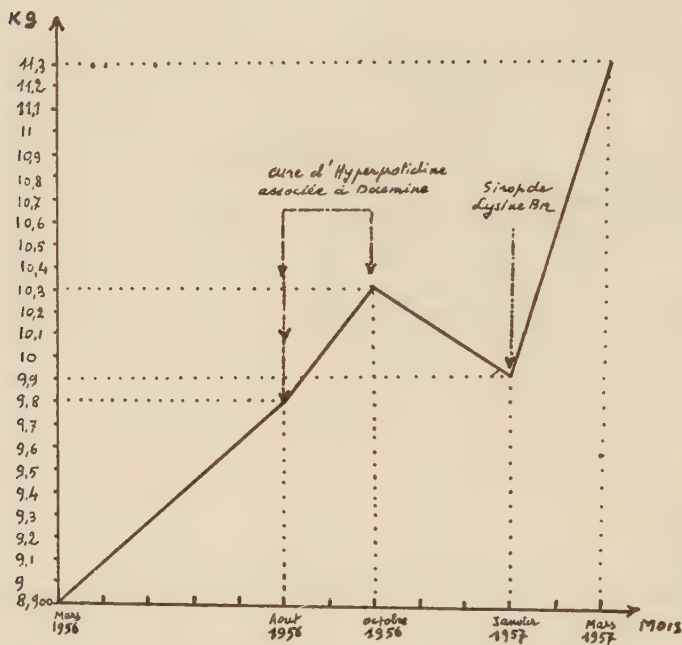
Rien n'explique *a priori* ce fléchissement pondéral (ni reprise d'infection, ni diarrhée...) et on décide de donner du Sirop de Lysine B 12 (1/2 cuillerée à café 2 fois par jour). On constate alors en quelques jours une remontée franche du poids qui atteint 4,400 kg le 24-5, soit 600 g en 11 jours.

OBSERVATION 3

Maryse R..., née le 14 mars 1954.

Entre dans le service le 19 mars 1956 à l'âge de 2 ans.

Poids à l'entrée : 8,900 kg.



C'est une petite fille hypotrophique ne pesant que 8 kg. 900 à l'âge de 2 ans qui entre dans le Service en mars 1956 pour rhinopharyngite aiguë avec otite purulente droite. En outre, séquelles de poliomyélite au membre inférieur droit.

La rhinopharyngite et l'otite guérissent rapidement en une semaine mais l'enfant reste dans le Service pour raison sociale.

Du mois de mars au mois d'août 1956 l'enfant qui garde un teint pâle et un appétit très capricieux ne prend que 900 grammes pendant ces 6 mois. On lui donne alors de l'hyperprotidine (2 cuillerées à café par jour) et de la Docemine (100 gammas par jour), par petites cures d'une semaine jusqu'en octobre 1956 ; elle ne prend guère que 500 g en 2 mois.

Après l'arrêt de ce traitement, son poids retombe à 9 kg. 900 en fin janvier 1957. Les cutis répétées sont toujours négatives. On décide alors de lui donner du Sirop de Lysine B 12 (1/2 cuillerée à café 3 fois par jour) pendant 2 mois. L'enfant prend alors du poids d'une façon régulière, la courbe pondérale passant de 9 kg. 900 en fin janvier à 11 kg. 300 en fin mars, soit un gain de 1 kg. 400 en 2 mois alors que depuis plus d'un an le poids était stationnaire.

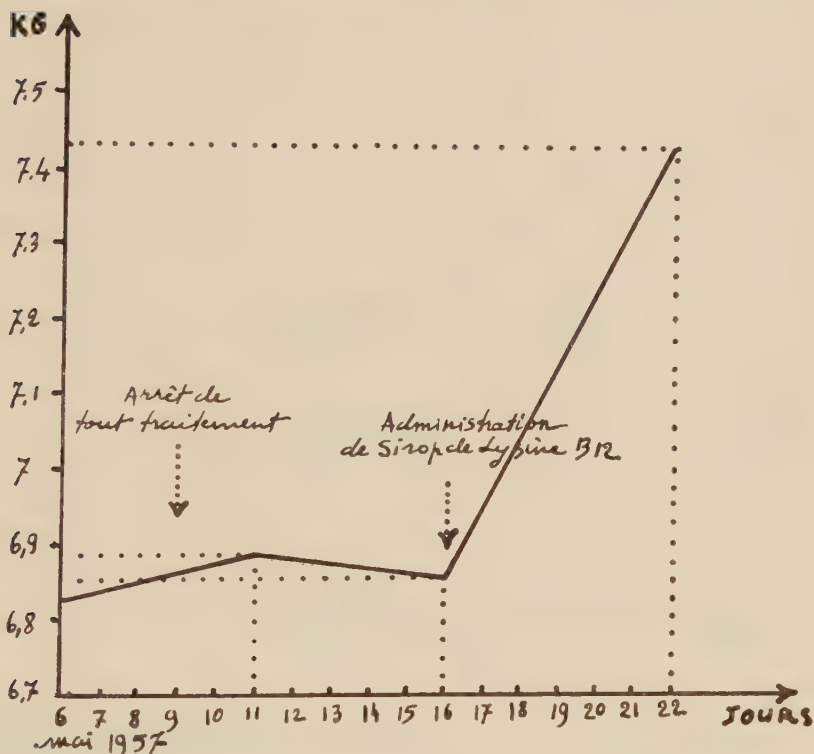
Surtout, on note que l'enfant est plus gaie, a bon appétit et un teint coloré qu'on ne lui avait jamais vu.

OBSERVATION 4

Jocelyne G..., née le 8 mars 1956.

Entre dans le Service le 6 mai 1957 à l'âge de 13 mois.

Poids à l'entrée : 6 kg. 820.



Il s'agit d'une enfant chétive, d'un poids nettement insuffisant pour son âge, qui est adressée dans le Service pour une fièvre aux environs de 39°, apparue depuis quelques jours et s'accompagnant d'une toux importante. La cuti pratiquée à l'entrée est négative.

En fait, il s'agit d'une otite bilatérale qu'on paracentèse (on trouve une sérosité des deux côtés) et d'une bronchite banale.

L'enfant guérit rapidement grâce au traitement anti-infectieux qu'on arrête 5 jours après l'admission. L'enfant pèse alors 6 kg. 870.

Tout semble rentré dans l'ordre, si ce n'est une prise de poids nettement insuffisante puisque le 16-6-57, soit 10 jours après son entrée, le poids est resté stationnaire et plafonne à 6 kg. 840. L'appétit est capricieux.

On décide alors de donner 1/2 cuillerée à café 3 fois par jour de Lysine B 12 ; 3 jours après on note une reprise à l'appétit et une courbe de poids nettement ascendante, l'enfant pesant 7 kg. 430 une semaine après le début de l'administration de Lysine B 12, soit un gain de poids de 590 grammes en 6 jours.

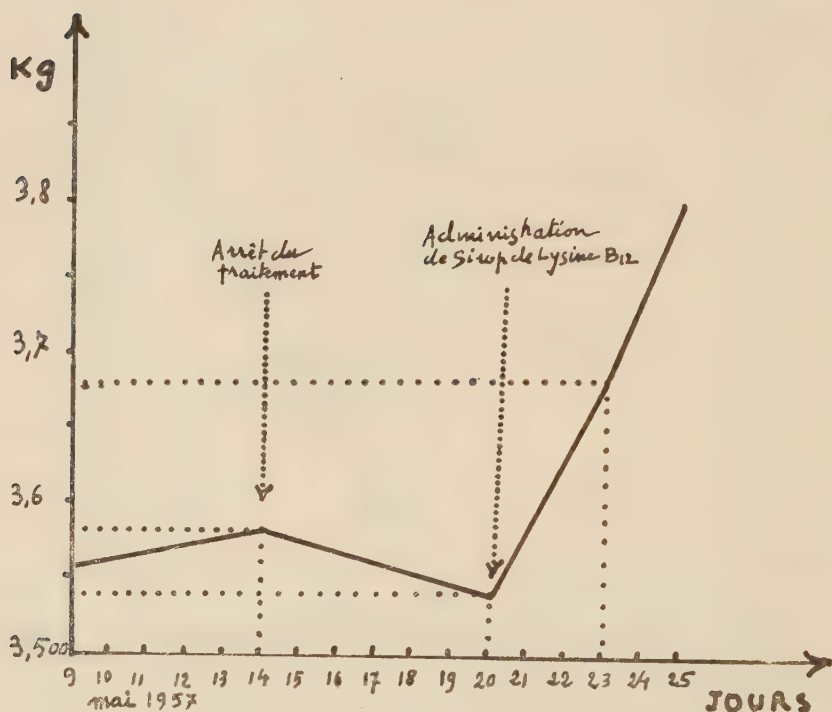
Le schéma joint met en évidence l'action nette de la Lysine B 12.

OBSERVATION 5

Alain C..., né le 6 avril 1954.

Entre le 9 mai 1957 à l'âge de 1 mois.

Poids à l'entrée : 3,550 kg. (P. de N. 3,700 kg).



Il s'agit d'un enfant en mauvais état général, hypotrophique, qui vomit depuis sa naissance et qui présente à son entrée un pemphigus épidémique discret, une otite gauche congestive, des selles liquides et de la fièvre. On institue un traitement local et général antibiotique.

Deux jours plus tard l'enfant est apyrétique, son tympan gauche est normal et ses lésions cutanées commencent à s'améliorer.

Après une semaine on arrête le traitement l'enfant paraissant guéri, gardant cependant des selles un peu molles.

Pendant 5 jours, le poids restant stationnaire, on décide de mettre l'enfant au Sirop de Lysine B 12 (1/2 cuillerée à café 2 fois par jour) ; 3 jours plus tard on observe une remontée nette de la courbe pondérale, l'enfant ayant pris 140 grs en 2 jours ; cependant l'amélioration des selles concomitante ne permet pas de tirer alors de conclusions certaines sur l'effet du sirop.

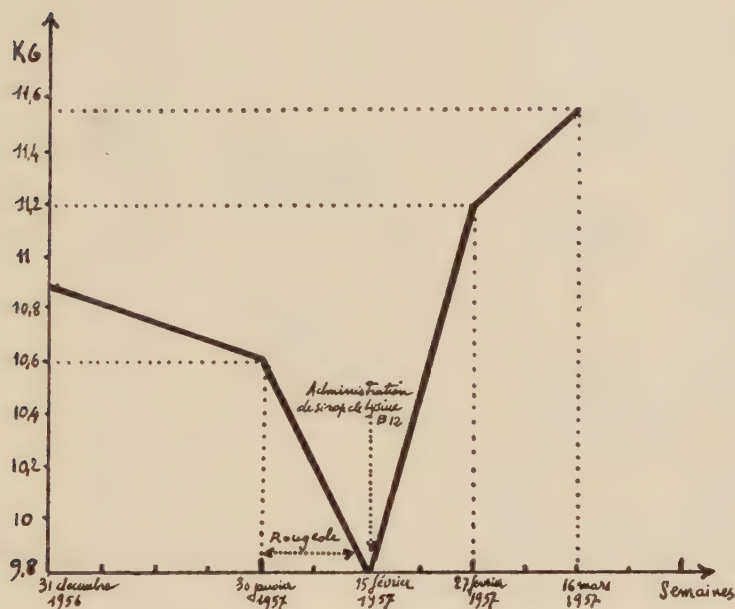
Quoi qu'il en soit, la courbe pondérale reste nettement ascendante ultérieurement.

OBSERVATION 6

Alain M..., né le 15 mars 1954.

Entre dans le Service le 31 décembre 1956 à l'âge de 22 mois.

Poids à l'entrée : 10 kg. 900.



Cet enfant est envoyé dans le Service pour retard psycho-moteur dû, semble-t-il, à un manque de soins. L'enfant présente, en outre, des signes assez nets de rachitisme. La cuti est négative.

Pendant 1 mois, le poids de l'enfant reste stationnaire malgré les soins d'hygiène et alimentaires prodigués, l'appétit manque totalement.

Le 30-1-57 l'enfant pèse 10 kg. 600 contre 10 kg. 900 à son entrée. Il a, à ce moment-là, la rougeole, atténuée par les gamma globulines. Le 15-2-57, il pèse 9 kg. 800. On décide de lui donner du Sirop de Lysine B12 à la dose de 1 cuillerée à café 2 fois par jour.

On observe dans les jours qui suivent une reprise franche de l'appétit et une prise de poids importante et le 27-2-57, soit deux semaines après le début du traitement par le Sirop, l'enfant pèse 11 kg. 200 ayant pris 1 kg. 400 en 12 jours. Par la suite l'appétit reste bon, la courbe de poids reste régulièrement ascendante.

OBSERVATION 7

Philippe C..., né le 27 avril 1956.

Entre dans le Service le 4 septembre 1956, à l'âge de 4 mois 1/2.

Poids à l'entrée : 6 kg. 080.



Cet enfant, d'un poids normal pour son âge, entre dans le Service pour otite bilatérale. Sa mère présente un BW irréductible mais on ne retrouve chez ce nourrisson aucun signe quelconque de syphilis.

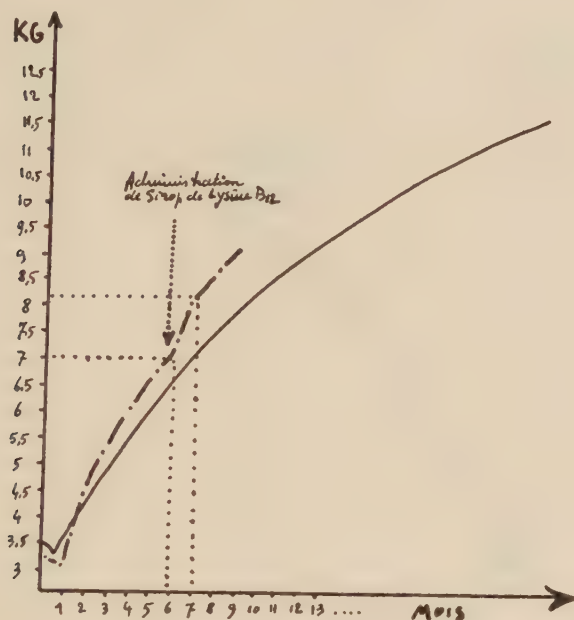
On traite l'otite par paracentèse et antibiotiques et la fièvre tombe rapidement. Mais 3 semaines après, l'enfant présente de nouveau une otite bilatérale. On remet en œuvre le traitement antibiotique et on fait une nouvelle paracentèse. La fièvre tombe quelques jours après, mais le poids, irrégulier, décline progressivement. Un mois après, une nouvelle poussée thermique apparaît, il s'agit encore d'une rechute de l'otite qui cède une troisième fois au traitement.

Mais après la guérison de cette troisième otite, l'enfant reste en mauvais état général : le poids est toujours irrégulier et ne remonte toujours pas, le teint est pâle, l'appétit mauvais. On donne alors 1/2 cuillerée à café de Sirop de Lysine B12, 3 fois par jour. L'appétit s'améliore à ce moment très rapidement, le teint est rosé, l'enfant rejoue et la courbe de poids redevient franchement ascendante, passant de 6 kg. 420 à 7 kg. 280 en 4 semaines.

OBSERVATION 8

Véronique R..., née le 8 août 1956.

Poids de naissance : 3 kg. 250.



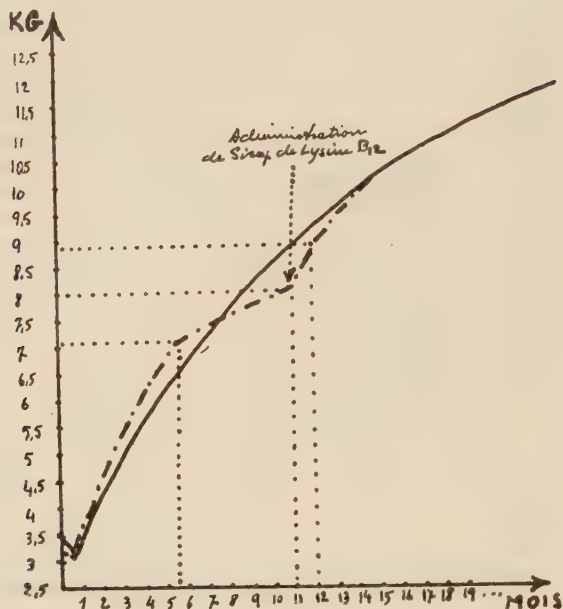
Il s'agit d'une enfant de 6 mois en bon état de nutrition, d'un appétit moyen, dont la courbe de poids est même très légèrement au-dessus de la normale. Cependant on note une paleur assez nette pour que la mère s'en soit inquiétée. Pas d'adénopathies, pas de signes cliniques anormaux.

On prescrit du Sirop de Lysine B 12, 1/2 cuillerée à café 3 fois par jour, et le mois suivant on revoit l'enfant : la paleur a disparu, l'appétit est devenu bon et la courbe pondérale a marqué un net crochet ascendant.

OBSERVATION 9

Annick V..., née le 15 mars 1956.

Poids de naissance : 3 kg. 350.



Cette enfant, en parfaite santé jusqu'à l'âge de 5 mois 1/2, présente ensuite des rhino-pharyngites à répétition ; son appétit devient plus que médiocre, la courbe de poids est insuffisante. Son état général est mauvais.

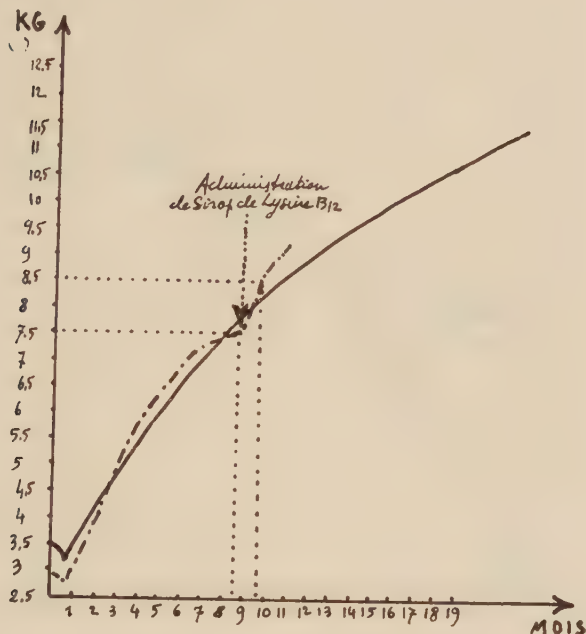
On décide de pratiquer une cuti pour vérifier une éventuelle primo-infection : la cuti est négative. A 11 mois, le poids de l'enfant est nettement au-dessous de la normale.

On prescrit alors du Sirop de Lysine B12, 1/2 cuillerée à café 3 fois par jour, et on observe le mois suivant une reprise nette de l'appétit amenant une remontée pondérale. L'état général redevient florissant et le teint se colore.

OBSERVATION 10

Annie P..., née le 30 mai 1956.

Poids de naissance : 2 kg. 870.



Cette jeune enfant est amenée régulièrement à la consultation et jusqu'à l'âge de 8 mois 1/2 rien de particulier n'est à relever dans son histoire. Mais à cette période, la mère note que l'appétit de l'enfant devient très capricieux, le teint devient pâle et surtout la courbe de poids fléchit très nettement.

En février, on prescrit du Sirop de Lysine B 12 (1/2 cuillerée à café 3 fois par jour). Le mois suivant l'enfant revient très améliorée puisque la prise de poids a été de 1 kg ; l'appétit est redevenu très bon, le teint s'est coloré.

OBSERVATION 11

Chantal M...

Poids de naissance : 2 kg. 500.



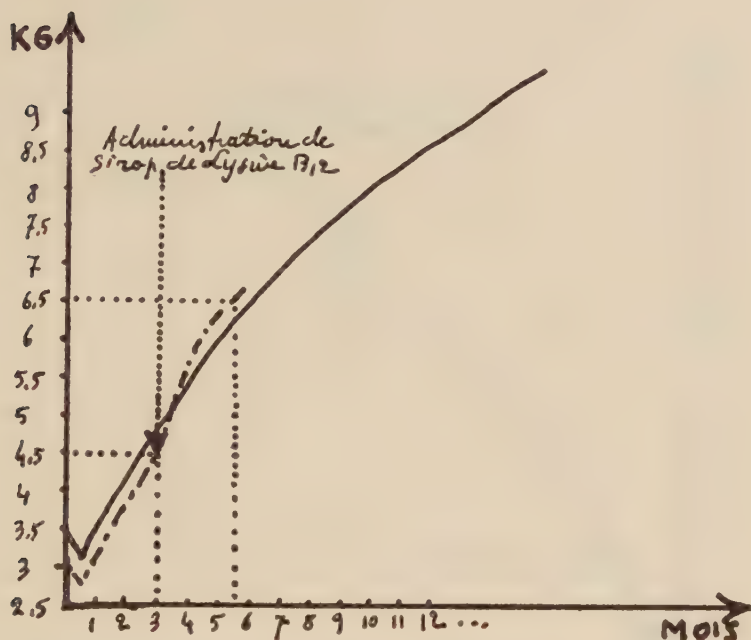
La petite Chantal pèse 2 kg. 500 à sa naissance ; à 3 semaines, elle arrive à 2 kg. 700 et à 1 mois 1/2 à 3 kg. 760.

Son alimentation est bien conduite et sa courbe de poids est régulière. Cependant, vers le sixième mois, on observe un léger fléchissement pondéral dû à une anorexie légère ; l'enfant est à ce moment à 5 repas comportant 3 biberons de lait Gallia vert, 1 bouillie maltée et 1 purée. On décide alors de lui donner 1/2 cuillerée à café 3 fois par jour de Sirop de Lysine B 12 et on passe à 4 repas variés.

Le mois suivant on observe une reprise de l'appétit et une remontée franche de la courbe de poids. Dans ce cas, il est évidemment difficile de conclure à l'action unique du Sirop de Lysine B 12 sur l'appétit et le poids, puisque le régime alimentaire a été changé concurremment.

OBSERVATION 12

Jean-Marc E..., né le 9 décembre 1956 (terme 8 mois 1/2).
Poids de naissance : 2 kg. 800.



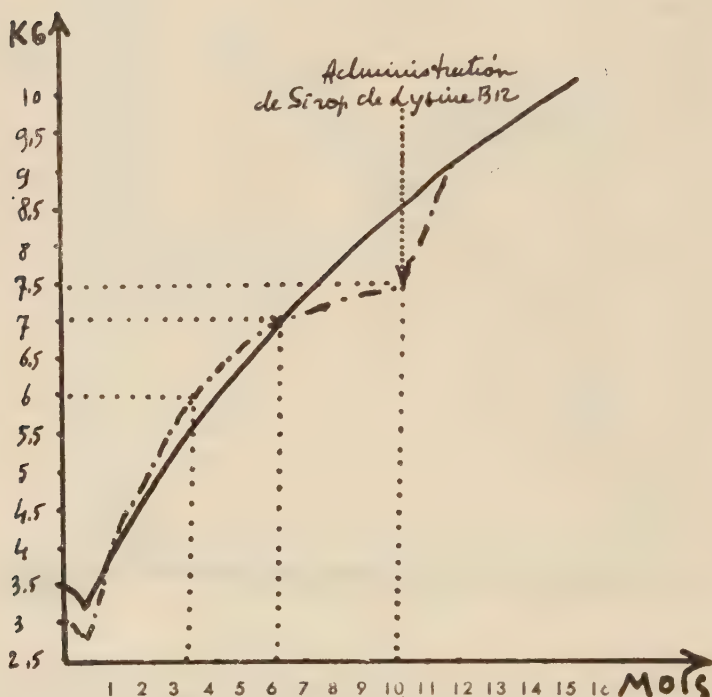
Le jeune Jean-Marc est né à terme de 8 mois 1/2 et est amené à la consultation pour la première fois à l'âge de 3 mois. Son alimentation est normale pour un nourrisson de son âge : lait sec 1/2 écrémé, à raison de 6 biberons de 130 g. par jour. Cependant, son poids est très légèrement insuffisant — conséquence d'une anorexie assez marquée.

A 3 mois, le poids est à 4 kg. 575 (PN : 2 kg. 800) ; on donne alors 1 cuillerée à café par jour de Sirop de Lysine B12 et on revoit l'enfant 3 semaines plus tard : son poids est à 5 kg. 110, donc un gain de 630 gr. ; surtout l'anorexie a disparu ayant fait place à un appétit excellent.

OBSERVATION 13

Danielle F..., née le 21 mai 1956.

Poids de naissance : 2 kg 950.

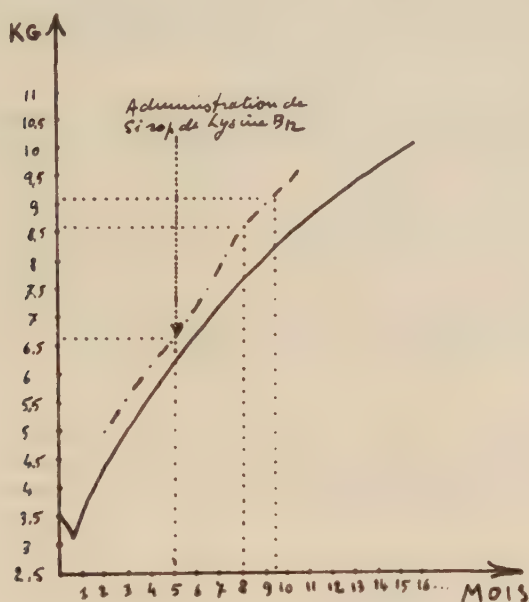


Jusqu'à l'âge de 6 mois la petite Danielle a été nourrie au sein. C'était une enfant en parfaite santé d'un poids très légèrement supérieur à la normale.

Entre 6 et 7 mois sevrage progressif et on passe l'alimentation à 4 repas. Il se produit à ce moment un léger fléchissement pondéral. On décide de donner à 10 mois 2 cuillerées à café par jour de Sirop de Lysine B12. Le mois suivant la courbe pondérale se redresse et à 12 mois elle est de nouveau supérieure à la moyenne.

OBSERVATION 14

Francine R..., née le 12 octobre 1956.



Il s'agit d'une enfant dont l'alimentation a été assez difficile dès les premières semaines : anorexie assez importante, vomissements...

La courbe de poids cependant est satisfaisante grâce aux soins attentifs de la mère. Jusqu'à l'âge de 5 mois l'anorexie persiste, le teint est un peu pâle.

On donne alors à l'enfant 1/2 cuillerée à café 3 fois par jour de Sirop de Lysine B12 et en moins d'une semaine la mère note une reprise nette de l'appétit ; la courbe de poids, bien que satisfaisante jusqu'alors, est encore améliorée par contre coup.

On administre le Sirop de Lysine B12 pendant une durée de 3 mois ; l'appétit reste excellent et le teint est resplendissant.

RÉSULTATS

Notons d'abord un fait important dans l'administration de cette thérapeutique : son inocuité absolue. Aucun incident n'a été noté pendant le traitement, le produit était parfaitement accepté par les enfants ; il n'entraînait aucun trouble digestif, en particulier pas de vomissements à la prise du médicament.

Essayons maintenant d'apprécier, à la suite de ces quelques observations, l'efficacité de la Lysine, du Sorbitol et de la Vitamine B 12 sur la nutrition de l'enfant.

Nous pouvons voir que dans chaque cas la courbe de poids a marqué un net crochet ascendant.

- Le jeune Gérard A..., jusqu'à l'âge de 21 mois, présente un poids nettement inférieur à celui d'un enfant de son âge : à l'administration de Lysine-Sorbitol-B 12, il prend 1 kg. en 1 mois.
- Philippe C..., 5 mois, après 3 rechutes d'otite, a une courbe de poids horizontale qui ne redevient ascendante qu'après l'administration de Lysine-Sorbitol-B 12, passant de 6 kg. 420 à 7 kg. 280 en 4 semaines.
- Alain C..., 1 mois, après une otite, a un poids stationnaire. La Lysine, le Sorbitol, la B 12 permettent une remontée pondérale franche.
- Jocelyne G..., 13 mois, après otite bilatérale, ne parvient pas à reprendre suffisamment de poids. La Lysine, le Sorbitol, la B 12 lui permettent un gain de poids de 590 g. en 6 jours.
- Alain M..., 2 ans, hypotrophique et rachitique, garde un poids stationnaire malgré les soins prodigués ; la Lysine, le Sorbitol, la B 12 lui font prendre 1 kg. 400 en 12 jours. Bien entendu, cette reprise de la croissance pondérale coïncide avec la guérison de la rougeole. Néanmoins, on ne peut manquer d'être frappé par la rapidité et l'importance de la reprise pondérale qui, en quelques jours, rattrape et dépasse le poids antérieur.
- Maryse R..., hypotrophique avec séquelles de poliomyélite, présente un poids nettement inférieur à la normale ; grâce à la Lysine-Sorbitol-B 12 elle prend 1 kg. 400 en 2 mois (poids stationnaire depuis 1 an).
- Michel B..., 2 mois, garde un poids stationnaire malgré la guérison de sa toxicose. Après administration de Lysine-Sorbitol-B 12 il prend 600 grs en 11 jours.

Parmi les enfants de la Consultation de Prévention Maternelle et Infantile tous présentent, après Lysine-Sorbitol-B 12, un crochet pondéral ascendant. Nous pouvons également observer deux autres faits constants après administration de Lysine-Sorbitol-B 12 :

— D'une part, la reprise franche de l'appétit : des enfants très difficiles à nourrir, vomissant après la prise d'un aliment dont ils n'étaient pas friands, prennent goût à la nourriture et mangent en quantité suffisante après traitement à la Lysine-Sorbitol-B 12.

Le crochet pondéral ascendant est évidemment en relation directe avec la reprise d'appétit, chacun de ces deux éléments faisant partie de la stimulation de la nutrition.

— D'autre part, la recoloration du teint, l'impression d'état général florissant : ces enfants déficients ou convalescents, les yeux légèrement cernés, le teint pâle, moins portés à jouer que les enfants de leur âge, reprennent rapidement un aspect de santé évident en même temps qu'un tonus psychique normal.

Lorsque des numérations sanguines ont pu être pratiquées, les chiffres globulaires ont confirmé la réparation de l'anémie en une dizaine de jours en moyenne.

CONCLUSIONS

Dans les états de convalescence et les états de déficience que l'on rencontre si souvent chez l'enfant, l'association des facteurs de croissance : Lysine, Sorbitol et Vitamine B 12, présente un intérêt certain. Elle permet d'une façon assez constante une reprise de poids, une stimulation nette de l'appétit et le passage à un état général satisfaisant.

Il est évident cependant qu'il serait vain d'en attendre les mêmes effets sur un enfant atteint d'une affection en cours qui conditionne seule alors la courbe pondérale et l'appétit.

Rappelons également l'inocuité absolue et la tolérance parfaite de cette médication qui peut fort bien s'appliquer à des prématurés pour lesquels son indication semble pouvoir être posée.

Vu le Président de thèse,
M. le Professeur
M. LELONG.

*Vu le Doyen de la Faculté
de Médecine de Paris,*
M. le Professeur
L. BINET.

Vu et permis d'imprimer,
Le Recteur de l'Académie de Paris,
J. SARRAILH.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) MOLLINKOFF (S.M.), FRANKLAND (M.), GREINER (M.), SHIBATA (H.N.), DINON (W.J.). — Post prandial amino-acid patterns in patients with hepatic anorexia. *Gastroenterology* 1957, 32, 92-99.
- (2) Amino-acid lysine increases gastric secretion. *Pharmacy intern.* 1957 - II, 39.
- (3) MITCHELL (M.M.) et BLOCK (R.J.). — Some relationship between the aminoacid contents of proteins and their nutritive values for the rat. *J. Biol. Chem.* 1946, 163, 599-620.
- (4) JACQUOT (R.), MATET (J.), FRIDENSON (O.). — Influence des traitements thermiques industriels sur la valeur protidique des aliments. *Ann. Nutri, Alim.*, 1947, I, 157-213.
- (5) MAURON (J.). — Effet du mode de fabrication sur la quantité de lysine disponible dans les laits industriels. — Symposium sur le métabolisme des acides aminés. Journées Biochimiques Italo-Franco-Helvétiques. Naples 21-25 avril 1954. *La Ricerca Scientifica. Suppl.* 1955, p. 381-391.
- (6) ALBANESE (A.A.), HIGGONS (R.A.), HYDE (G.M.) et ORTO (L.). — Biochemical and nutritional effect of lysine reinforced diets. *Am. J. Clin. Nutrition* 1955, 3, N° 2, 121-8.
- (7) ALBANESE (A.A.) HIGGONS (R.A.), HYDE (G.M.) et ORTO (L.). — Lysine supplementation in infant feeding. Dosage considerations. *N.Y. State J. Med.* 1955, 55, 3453-6.
- (8) ALBANESE (A.A.), HIGGONS (R.A.) et HYDE (G.M.). — Lysine aids growth of infants with poor appetite. *J. Am. Diet. Assoc.* 1954, 30, N° 10.
- (9) ALTMAN (K.I.), MILLER (L.L.), RICHMOND (G.M.). — The role of the carbon skeleton of lysine in the biosynthesis of hemoglobin. *Arch. Biochem. and Biophysics*, 1952, 36, 399-410.
- (10) GILLESPIE (N.), NEUBERGER (A.). — Nouvelles études sur la déficience en lysine des rats. *Biochem. J.*, 1945, 39, 203-208.
- (11) HARRIS (H.A.), NEUBERGER (A.) et SANGER (F.). — Lysine deficiency in young rats. *Biochem. J.* 1943, 37, 508-13.
- (12) WASSERMAN (R.H.), COMAR (C.L.), NOLD (M.M.). — The influence of amino acids and other organic compounds on the gastrointestinal absorption of calcium 45 and strontium 89 in the rat. *J. of Nutrit.* 1956, 59, 371-383.
- (13) WASSERMAN (R.H.), COMAR (C.L.), SCHOOLEY (J.C.) et LENGEMANN (F.W.). — Interrelated effects of L-Lysine and other dietary factors on the gastro-intestinal absorption of calcium 45 in the rat and chick. *J. Nutrit.* 1957, 62, 367-375.
- (14) RANDOIN (Mme) (L.) et FOURNIER (P.). — *Bull. Acad. Nat, Med.*, 1956, 140, 170-175.

- (15) FOURNIER (P.). -- Vues nouvelles sur l'ossification et la physiologie des glucides. « La Nature », Février 1955, N° 3238.
 - (16) FOURNIER (P.). — Le problème du mode d'action des glucides sur l'ossification. « La Nature », Octobre 1955, N° 3246.
 - (17) FOURNIER (P.) et SUSBIELLE (H.). — J. Physiologie, 1953, 3, 45, 547.
 - (18) FOURNIER (P.), SUSBIELLE (H.) et BOURDEAU (A.). — J. Physiologie, 1953, 45, 655.
 - (19) FOURNIER (P.). — Glucides et ossification. C.R. Acad. Ph., mars 1955.
 - (20) CASTLE. — L'Hormone, 1953, 15, 1-36 (125 réf.).
 - (21) JOLLIFFE. — Nutr. Symp. Séries n° 7. Nat. Vit. Found, Juillet 1953.
 - (22) BIDAULT. — Activité de la vitamine B 12 par voie orale chez l'enfant en tant que facteur de croissance. Concours Médical 1951, 44, 3673-4.
 - (23) CHOW (B.F.). — Sequelae to the administration of Vitamin B 12 to humans. J. of Nutrition 1951, 43, p. 323-43.
 - (24) CAEN (J.). — Etude sur l'action de la vitamine B 12 dans certaines hypotrophies de l'enfant (à propos de 10 cas personnels). Thèse Paris, 1951.
 - (25) CABROL (M.). — La Vitamine B 12 dans la croissance et l'anorexie chez l'enfant. Thèse, Bordeaux 1952.
 - (26) WETZEL (N.C.), FARGO (W.C.), SMITH (I.N.) et HELIKSON (J.). — Growth failure in school children as associated with vitamin B 12 deficiency. Response to oral therapy. Science 1949, 110, 651-3.
-

S E R M E N T

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

